

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

THÈSE

N° **896**

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Yvon DOLIVET

né le 12 décembre 1940 à Héricourt en Caux (S. M.)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

DE L'INTERET DE LA RUBIDOMYCINE

(ou Daunomycine)

DANS LE TRAITEMENT DES LEUCEMIES AIGUES

ET DE LA MALADIE DE HODGKIN

Président : Mr Georges MATHE, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967 **THÈSE**

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Yvon DOLIVET

né le 12 décembre 1940 à Héricourt en Caux (S. M.)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

DE L'INTERET DE LA RUBIDOMYCINE

(ou Daunomycine)

DANS LE TRAITEMENT DES LEUCEMIES AIGUES

ET DE LA MALADIE DE HODGKIN

Président : Mr Georges MATHE, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...
b) Professeurs à titre personnel :	
Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	SCHERRER (J.)
	KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :		MM.
Clinique carcinologique		DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	N...
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	CONTE (M.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZIGONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
Médecine	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
	POLONOVSKI (Cl.)
Pédiatrie	ROYER (P.)
	KREIS (B.)
Pneumo-Phtisiologie	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique . . .	BOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes parents,

en témoignage de mon affection.

A ma femme,

A mes filles,

A mon frère, le Docteur Jean DOLIVET,

Chirurgien, Assistant des Hôpitaux Militaires

qui m'a encouragé avec affection.

A toute ma famille.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544304_0026

A Monsieur le Professeur Georges MATHE

Professeur de Cancérologie Expérimentale

Directeur de l'Institut de Cancérologie et d'Immunogénétique.

Il nous a inspiré le sujet de
cette thèse et nous a aidé de ses
conseils.

Avec toute ma reconnaissance.

A mes Maîtres d'Externat :

Monsieur le Professeur MOLLARET

Monsieur le Professeur G. MATHE

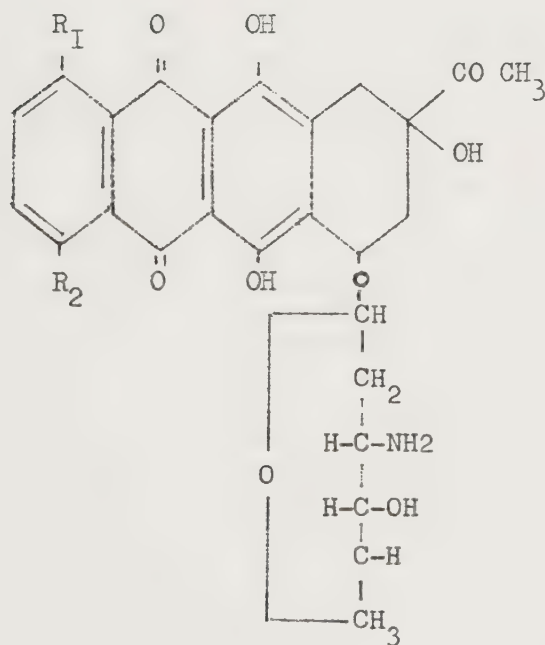
Monsieur le Docteur FOREST

Monsieur le Dr MIMOUNI

Monsieur le Dr. P. ANDRE

I N T R O D U C T I O N

La Rubidomycine et la Daunomycine extraites respectivement de *Streptomyces cerules rubidus* (DUBOST et coll. 1963) et *cerules penatius* (lab. Farmitalia) peuvent être considérées comme une seule et même substance car elles ne diffèrent ni dans leur formule brute, ni dans leur formule développée, il existe deux isomères dont la formule est la suivante :



$$R_1 = H$$

$$R_2 = O-CH_3$$

$$R_I = O-CH_3$$

$$R_2 = H$$

Pour ce qui est de son mécanisme d'action on a observé que la Rubidomycine interfère dans la synthèse nucléique et qu'elle inhibe la synthèse de l'acide ribonucléique - DNA - dépendant. In vitro la Rubidomycine donne lieu en effet à des complexes avec le DNA et se fixe. Tout particulièrement aux desoxynucléoprotéines on peut donc supposer qu'en se liant au DNA, elle entrave le fonctionnement de ce dernier comme modèle pour la synthèse d'ARN.

Il sera d'abord fait un bref rappel de l'expérimentation de laboratoire de la Rubidomycine comprenant la recherche de la toxicité aiguë puis de la toxicité chronique, l'activité in vitro puis in vivo chez l'animal.

Enfin et surtout des tentatives de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques et granulocytaires ainsi que de la maladie de Hodgkin faites dans le service d'hématologie de l'institut Gustave Roussy à Villejuif ainsi que dans les chambres exemptes de germes pathogènes, l'institut de cancérologie et d'immunogénétique de l'hôpital Paul Brousse.

I - EXPERIMENTATION PRE-CLINIQUE

L'expérimentation pré-clinique nous a été facilitée grâce aux laboratoires Farmitalia qui nous ont aimablement prêté leurs documents, nécessaires à la rédaction de ce chapitre.

A - TOXICITE AIGUE comparée avec celle de l'actinomycine et de la mitomycine C.

On rapporte les valeurs de la D_{I50} après des essais de toxicité chez le rat et la souris (tableau I).

La Rubidomycine administrée par voie intra-veineuse à dose de 1 mg/kg/die pendant 8 jours de suite est assez bien tolérée ; ni arrêt, ni perte de poids, ni mort, elle donne lieu à une légère et transitoire anémie normochrome.

Dans la moelle fémorale tous les éléments sont présents en qualité et en quantité, au niveau du testicule, de l'épithélium intestinal, du foie, du rein, du myocarde, aucune altération histologique n'est évidente.

Administrée par voie intra-veineuse, à la dose de 2 mg/kg/die pendant 8 jours, on observe une mortalité de 10 % , un ralentissement modeste de l'accroissement du poids, une anémie et une leucopénie plus nettes qui se normalisent au plus en 15 jours.

Dans la moelle fémorale, prélevée immédiatement après l'interruption du traitement, on note un appauvrissement médullaire, portant particulièrement sur la série érythroblastique, les cellules myéloblastiques et mégacaryocytaires sont presque normales.

THE HISTORY OF THE

REIGN OF
HENRY THE SEVENTH

OF ENGLAND

BY
JAMES HALLAM

IN THREE VOLUMES.
VOL. I.

LONDON:
PRINTED BY J. JOHNSON, ST. PAULS CHURCH-YARD.

1837.

THE HISTORY OF THE
REIGN OF
HENRY THE SEVENTH

On note, et c'est intéressant, une hypoplasie des ganglions lymphatiques ainsi que de la rate avec réduction importante du volume et du nombre des follicules, pour ce qui est des autres viscères et parenchymes : testicules muqueuse duodénale, foie, rein, myocarde, aucune altération nette n'a été mise en évidence.

Administration par voie intraveineuse pendant 8 jours consécutifs à la dose de 3 mg/Kg/jour provoque 80 % de mortalité avec diminution de poids, anémie et leucopénie grave, hypoplasie ganglionnaire et splénique sévères, la moelle est aphasique et grasseuse.

Au niveau du rein et au foie, on note des altérations vacuolaires albuminoïdes alors que l'on n'observe pas d'altération au niveau des autres parenchymes.

B - TOXICITE CHRONIQUE

Etudiée chez le chien en injectant le produit par voie intraveineuse à la dose de 0,25 mg/kg/j. pendant 30 jours, montre la bonne tolérance sans variations sensibles des éléments figurés sanguins et médullaires.

A la dose de 0,5 mg/Kg/jour tous les 3 jours pour un traitement de 30 jours. On n'observe ainsi aucun trouble de l'hématopoïèse, ni de la fonction hépatique, ni rénale, pendant les 30 jours d'observation successifs.

A la dose de 1 mg/kg/jour tous les 3 jours pendant 15 jours, il apparait quelques altérations limitées seulement à l'hématopoïèse en particulier pour les poly-neutro et les thrombocytes, ainsi qu'une légère altération de la fonction rénale.

A la dose de 1 mg/kg/jour on observe après 5 jours une aplasie médullaire sévère qui amène l'animal à la mort.

Conclusion :

Au cours de tous ces essais, même à des doses élevées, les seules lésions importantes et en partie réversibles ont porté sur les organes hémo-lymphopofétiques, au niveau de la thyroïde, du pancréas et surtout du myocarde on n'a jamais trouvé de lésions attribuables au traitement.

C - ACTIVITE ANTI-NEOPLASIQUE

A été étudiée in vitro et in vivo.

1 - Les essais in vitro :

Ont porté sur l'activité: de la Rubidomycine sur les cellules normales (cellules de rein de singe, fibroblastes de rat, culture de moelle osseuse de souris) et de cellules néoplasiques (souches KB, Hela, cultures de sarcomes de Walker) à la dose de 0,01 à 1 g/ml. Cette activité cytostatique a été remarquable soit sur les cellules interphasiques où elle entraîne des altérations chromatiniennes très nettes, soit sur les cellules en mitose qui présentent de graves modifications chromosomiques.

2 - In vivo :

L'activité de la Rubidomycine a été étudiée sur divers néoplasmes greffés du rat ou de la souris sous forme solide ou ascitique, ainsi que la leucémie L12 10 de la souris.

a - Les résultats obtenus sur des animaux atteints de tumeurs solides greffées sont reportés dans le tableau II.

b - Effet de la Rubidomycine sur les tumeurs acétiques :

La Rubidomycine a été administrée par voie intra-péritonéale pour 5 jours consécutifs à partir du 1er jour de la greffe tumorale.

Les résultats sont reportés au tableau III.

c - L'activité de la Rubidomycine sur la Leucémie L 12 10 de la souris est encore plus intéressante à étudier pour deux raisons :

1 - Il s'agit d'une maladie proche des leucémies humaines donc directement comparable.

2 - Le produit est utilisé sur des souches cellulaires résistantes au Méthotrexate au 6-Mercapto-purine et au Cyclo-phosphamide.

4 séries d'expériences ont été réalisées. On a utilisé des souris pesant de 20 à 25 g auxquelles a été injecté 10^6 cellules tumorales en sous-cutané le premier jour de l'expérimentation. A partir du 6e ou 7e jour les animaux d'expérience ont reçu des doses quotidiennes de Rubidomycine de 8,4 mg/kg ou 14 mg/kg . Les résultats sont reportés au tableau IV.

d - D'autre part, on a même démontré en employant la méthode de HASASKY et coll. (51, 375, 1966) que la Rubidomycine ou Daunomycine peut empêcher, pour la souris, la formation de métastases pulmonaires en augmentant la survie des animaux dans une plus grande mesure que celle obtenue avec d'autres antimitotiques connus tels que la mitomycine C, Endoxane, le Thiotepe et le N. oxyde de la 6-carboxynitroquinoléine.

Conclusion :

1 -Il ressort des résultats précités que la Rubidomycine fait preuve d'une très certaine activité soit sur les tumeurs ascitiques, soit sur les tumeurs solides.

Pour ce qui est des tumeurs ascitiques, on doit souligner que l'on a obtenu la disparition complète de l'hépatome AH 130 de YASHIDA et du carcinome de WALKER, ces résultats et l'augmentation remarquable de la survie moyenne des animaux peuvent être attribués raisonnablement à l'action sur la division cellulaire de la Rubidomycine qui l'arrête de façon totale et prolongée.

Les meilleurs résultats sur les tumeurs solides ont été obtenus en administrant la Rubidomycine par voie intraveineuse, sur les tumeurs, la dose d'inhibition 50 de 1,5 à 1,6 mg/kg.

De ces résultats il ressort qu'en expérimentation animale, la Rubidomycine a :

1 - une toxicité relativement basse inférieure en tous cas à celle des autres antibiotiques utilisés en chimiothérapie, antinéoplasique, pour une activité anti-mitotique comparable.

2 - qu'elle est très active sur la leucémie L12 10 pour une faible toxicité,

3 - qu'elle est encore active sur la leucémie L12 10 lorsque les populations cellulaires sont résistantes au Méthotrexate, au 6Mp ou au cyclophosphamide ce qui laisse presager d'une bonne activité en clinique humaine.

II - EXPERIMENTATION CLINIQUE

A - ESSAI DE TRAITEMENT DES LEUCEMIES AIGUES PAR LA RUBIDOMYCINE OU DAUNOMYCINE SEULE OU EN ASSOCIATION.

1 - Malades traités et méthodes :

1 - Les malades :

L'essai porte sur 41 malades ayant une leucémie aiguë , on compte :

- 8 patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique,
- 5 patients atteints de leucémie aiguë granulocytaire, traités par la Rubidomycine seule.
- 25 malades atteints de leucémie aiguë lymphoblastique ont été traités par la Rubidomycine ou Daunomycine associée à la Delta-I-cortisone et la leurocristine.
- 3 malades atteints de leucémie aiguë granulocytaire ont été traités par l'association Rubidomycine/Méthyl glyoxal bis (granylhydrazone).

Les détails concernant l'âge et le sexe de ces patients sont donnés au tableau V.

Tous les malades sont en phase évolutive , celle-ci varie de la 1ère à la 3e phase.

2 - Modalité d'administration du produit :

La substance est administrée par voie veineuse. La dose quotidienne et le rythme d'administration sont variables selon que le produit est utilisé seul ou associé à d'autres drogues.

a - Employée seule la Rubidomycine ou Daunomycine est administrée à la dose de 30 mg/m². Le produit est donné 3 à 5 jours selon la tolérance. Après un arrêt minimal de 5 jours une nouvelle cure est mise en route, de 3 à 5 jours. Le nombre total des cures pour le traitement d'une phase évolutive a été de 2 ou 3.

La dose totale administrée n'a pas été fixée à l'avance, elle est soit la dose maximale tolérée, soit la dose suffisante pour obtenir un effet optimal. La dose totale reçue va de 100 mg/ à 350 mg/.

b - En association avec d'autres composés, la rubidomycine ou daunomycine a été administrée comme suit :

1 - Dans les leucémies aiguës lymphoblastiques, un jour par semaine on a donné 1,5 mg de leucocristine/m² et ce même jour et le lendemain 20 mg/m² de Rubidomycine

La delta-cortisone est donnée tous les jours à la dose de 100 mg/m². Le nombre total des cures hebdomadaires a varié de 1 à 6.

2 - Dans les leucémies granulocytaires aiguës le méthyl-glyoxol bis (guanyl hydrazone) a été donné à raison de 100 mg/m² tous les 2 jours et la rubidomycine à raison de 20 mg/cm²/jour, trois jours de suite chaque semaine. Le nombre total des cures hebdomadaires a été de deux ou trois.

3 - La surveillance des malades :

Tous les malades étaient hospitalisés et soumis à des examens cliniques biquotidiens et hématologiques au moins bi-hebdomadaires. Le contrôle de l'état cardiovasculaire avec électroencéphalogramme a été systématiquement institué dès qu'un malade est devenu aplasique, il a été gardé

gardé en chambre exempte de germes pathogènes (MATHE et FORESTIER - 1965 - MATHE et coll. 1966).

II - Tolérance :

1 - L'aplasie médullaire est la complication habituelle, La fréquence est différente selon le type de leucémie et que la Rubidomycine est administrée seule ou associée à d'autres produits myélototiques.

2 - L'insuffisance cardiaque aiguë est l'autre complication majeure de l'administration de la Rubidomycine, d'autant plus redoutable qu'imprévisible, elle a été observée chez 3 malades : 1 enfant + 2 adultes (tableau VI).

3 - Les troubles digestifs n'ont jamais été très intenses au point d'obliger à l'interruption du traitement.

III - Résultats

1 - La Rubidomycine seule dans les leucémies aiguës.

a - Résultats globaux :

Les résultats d'ensemble sont réunis au tableau VII pour les leucémies aiguës lymphoblastiques, on a observé cinq échecs totaux, deux rémissions incomplètes et deux rémissions complètes, ces deux dernières ayant duré respectivement 3 semaines et un mois.

Dans les leucémies aiguës granulocytaires on a enregistré cinq échecs dont quatre totaux (tableau VIII).

b - Selon l'évolution et les traitements antérieurs.

La Rubidomycine a été efficace sur les malades en première et en deuxième phase évolutive. Ces derniers avaient reçu antérieurement de la delta-1-cortisone et de la leucocristine comme traitement d'induction, puis de l'améthoptérine, de la 6-mercaptopurine et de la cyclophosphamide comme traitement d'entretien.

2 - La Rubidomycine en association avec d'autres produits dans les leucémies aiguës.

a - Association avec la leucocristine et la delta-1-cortisone dans les leucémies aiguës lymphoblastiques :

Résultats globaux :

Dans les leucémies aiguës survenues au cours de l'évolution des lymphosarcomes qui concernent tous des adultes. On observe 4 échecs totaux une rémission incomplète et une rémission complète. Dans les leucémies aiguës lymphoblastiques primitives on a observé 5 échecs totaux, deux rémissions incomplètes et 12 rémissions complètes (tableau IX).

Dans l'étude analytique des résultats, il faut remarquer qu'avec ce schéma thérapeutique l'induction d'une rémission complète est obtenue rapidement. Parmi les 12 rémissions complètes l'effet thérapeutique a été obtenu avec une seule cure hebdomadaire chez 3 malades , deux cures hebdomadaires chez 3 malades, trois cures hebdomadaires chez 5 malades et quatre chez un malade (pour les leucémies aiguës primitives).

Selon l'évolution et les traitements antérieurs : Les patients atteints de leucémie aiguë survenue au cours de l'évolution de lymphosarcomes, avaient subi auparavant une irradiation ou une chimiothérapie multiple par : la leucocristine, cyclophosphatide. Dans les leucémies aiguës primitives lymphoblastiques, les résultats sont différents selon qu'il s'agit d'une phase évolutive avancée et déjà traitée par d'autres agents, ou d'une première phase évolutive. En effet neuf des douze rémissions complètes concernaient des malades à leur première phase évolutive qui n'avaient jamais été traités ou n'avaient été traités que par de la delta-cortisone. Pour les 3 autres malades il s'agissait de patients résistants à la delta -1-cortisone seule, à la leucocristine et la Rubidomycine seule.

Les échecs du traitement à l'inverse ont été observés chez des malades qui avaient antérieurement été traités par la delta-un-cortisone, la leucocristine, l'~~méth~~optérine , la 6-mercaptopurine et le cyclophosphamide, et qui étaient résistants à ces produits.

La longueur des rémissions est impossible à préciser car les patients sont, après l'induction de la rémission complète, soumis à un traitement d'entretien par une irradiation du système nerveux central suivie de cures successives d'améthoptérine, de 6-mercaptopurine et cyclophosphamide (MATHE et Coll. 1966).

Qualité des rémissions :

L'investigation approfondie qui est pratiquée dès qu'est apparue une rémission "complète" au sens classique du terme et qui comprend en plus 6 ponctions médullaires, une ponction testiculaire, une ponction rénale, une ponction lombaire et un électro-encéphalogramme, a montré qu'une rémission complète au sens nouveau du terme est plus souvent obtenu avec cette association qu'avec la delta-1-cortisone seule (tableau X).

b - Association de la Rubidomycine avec méthyl-glyoxal (guanil-hydrazone) dans les leucémies aiguës granulocytaires (tableau XI).

L'essai porte essentiellement sur trois malades, deux rémissions dont une complète ont été obtenues.

Les observations faites dans le service du Professeur MATHE confirment la notion antérieurement publiée par TAN et coll. 1965 et JACQUILLOT et coll. 1966, selon laquelle la Rubidomycine permet dans un pourcentage notable de cas d'induire des rémission dans les leucémies aiguës lymphoblastiques et qu'elle ne présente pas de résistance croisée avec les drogues efficaces contre ces affections et précédemment disponibles.

Son administration peut entraîner deux complications essentielles :

- l'insuffisance cardiaque aiguë semble la plus redoutable car elle est imprévisible.

- l'aplasie myéloïde à laquelle on peut pallier beaucoup plus facilement grâce à l'usage des chambres exemptes de germes pathogènes (voir schéma).

L'association de la delta-1-cortisone et de la leucocristine semble permettre d'obtenir un taux très élevé de rémissions sans augmenter pour autant la fréquence des complications cardiaques, et grâce à l'usage du "bloc stérile" sans prendre de risques supplémentaires quant aux complications infectieuses de l'aplasie médullaire. On voit par ailleurs (tableau X) que la réduction à la normale du nombre total de cellules leucémiques, étudiée par l'investigation approfondie est plus fréquente lors des rémissions induites par le traitement triple que lors des rémissions induites par la seule delta-1-cortisone ou la rubidomycine.

Il est donc logique d'utiliser cette association pour induire des rémissions dans la politique générale de l'essai d'éradication de la population entière des cellules leucémiques, politique qui est celle du Prof. MATHE et de ses collaborateurs dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques.

La fréquence des rémissions pour ce qui est des leucémies aiguës primitives est en effet très élevée (elles sont obtenues chez tous les malades sauf un en première phase évolutive) et la réduction des cellules leucémiques est dans l'état actuel des possibilités d'exploration maximale dans 11 cas sur 13.

B - ESSAI DE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE HODGKIN PAR LA RUBIDOMYCINE OU DAUNOMYCINE.

I - Malades traités et méthodes :

1 - Les malades :

Le diagnostic a été porté par un examen histologique d'une des localisations ganglionnaires et par un examen cytologique du suc tumoral. L'âge des malades varie de 15 à 45 ans (tableau IV). On compte 5 sujets du sexe féminin pour 15 sujets du sexe masculin.

Tous les malades sont en phase évolutive, mais celle-ci varie de la première ou deuxième phase pour quatre malades à la cinquième ou sixième phase pour quatre malades. Il y a deux malades qui en sont donc à leur troisième ou quatrième phase évolutive. Les traitements antérieurs avaient été pour les malades anciens, la radiothérapie suivie d'une chimiothérapie. Celle-ci comportait selon les cas : la méthyl-hydrazine ou la vincalcéublastine. Ces deux derniers avaient été administrés soit successivement soit simultanément.

2 - Modalités d'administration du produit

La Rubidomycine est présentée en ampoules de 10 mg et est administrée par voie intra-veineuse (la Daunomycine en ampoules de 20 mg) Le schéma thérapeutique adopté est une injection intraveineuse de 30 à 50 mg par jour du produit cinq jours de suite. Après un arrêt de cinq jours on refait une nouvelle cure de cinq jours. La dose totale n'a pas été fixée à l'avance, elle est soit la dose maximale tolérée , soit la dose suffisante pour obtenir un effet optimal, soit déterminée par un arrêt de la cure indépendant de notre volonté.

3 - La surveillance

Les résultats sont appréciés sur trois sortes de symptômes :

a - Cliniques, en particulier l'hypertrophie des organes lymphoïdes, hypertrophie qui est mesurée autant que faire se peut.

b - radiologiques , les adénopathies médiastinales et les lésions pulmonaires sont non seulement observées sur les clichés simples et les toмоgraphies thoraciques, mais les adénopathies abdominales recherchées systématiquement sur les malades par les lymphographies abdominales et l'on suit l'évolution sur ces dernières.

c - Biologiques et biochimiques , en particulier l'accélération de la vitesse de sédimentation, l'augmentation de la fibrinémie, les désordres de la protéinémie et en cas de localisation hépatique, l'étude plus particulière de deux données qui ont paru très importantes pour étudier le syndrome d'infiltration hépatique au cours de la maladie de Hodgkin qui sont le taux

de l'ornithyl-carbamyl transférase et le taux des phosphatases alcalines. L'essai ne comporte pas de sujets témoins, le but dans ce premier temps n'étant pas de comparer l'effet de la rubidomycine avec un autre produit, mais seulement de rechercher si elle est efficace, par contre chaque période de traitement par le produit à l'étude est comparée à une période précédente de durée à peu près identique, et pendant laquelle le malade peut avoir ou non reçu une autre substance.

Nous considérons que l'on peut attribuer au produit à l'étude un effet favorable, si les symptômes de la maladie s'aggravaient ou demeureraient stationnaires pendant la période témoin.

II - Observations et analyse des résultats :

1 - Tolérance :

La leucopénie est là aussi la complication thérapeutique habituelle, Elle a été observée dans 10 cures sur 20, elle apparait dans un délai variable, de cinq jours après le début du traitement à plus d'une semaine après la fin du traitement. Son intensité est variable mais le plus souvent très marquée, elle atteint chez un malade un taux de 560 globules blancs par mm³. Sa durée moyenne est de cinq jours. Il n'a pas été observé d'anémie ni de thrombopénie importante. Quelques autres troubles ont été observés et notamment digestifs. Ces derniers sont habituellement modérés mais chez une malade ils ont été particulièrement intenses obligeant à l'interruption du traitement d'où la nécessité fréquente des chambres exemptes de germes pathogènes où l'on place les malades dès que le chiffre des leucocytes avoisine le millier, d'autant que les précédents traitements ont peut-être pu sensibiliser le malade à la chimiothérapie et donnaient à penser que l'aplasie pouvait être rapide, suivant aussi les données des myélogrammes.

Dans cet ensemble (voir schéma) les personnes et les objets pénètrent suivant des conditions d'asepsie rigoureuse que permet l'agencement des locaux.

Le personnel médical et infirmier se dévêt dans une pièce non aseptique (1) mais isolée des restes du bâtiment et bénéficiant de la même ventilation (aseptique) que le bloc stérile. Après désinfection chirurgicale des mains et des avant-bras (une désinfection générale semble plus nuisible qu'utile en mettant à nu les germes normalement inclus dans l'enduit sébacé) en (2) habillé suivant les règles chirurgicales : casques, bottes, bonnets, gants chirurgicaux, dans un vestiaire aseptique (3). Cette même pièce joue le rôle de sas . Les objets ne pénètrent dans le bloc aseptique que soit stérilisés à l'autoclave (appareil à double ouverture , une du côté aseptique l'autre du côté "semi-septique". Lorsqu'il s'agit d'objets ne supportant pas la chaleur, ils ne sont introduits qu'après immersion dans un antiseptique puissant, soit exposition prolongée aux rayonnements ultra-violets bactéricides.

Il y a cinq chambres de malades reliées au couloir "semi-septique" (sous rayonnement ultra-violet permanent) permettant l'évacuation des déchets (linge souillé, selles, urines, etc....) ainsi que la visite des familles. Les malades hospitalisés pénètrent par le couloir semi-septique se déshabillent dans le sas adjacent aux chambres et revêtent du linge stérile. Si le sujet s'infecte de façon dangereuse pour ses voisins, on peut soit l'exclure de l'ensemble , soit le laisser dans sa chambre et condamner la porte de communication avec le reste du bloc.

La stérilité presque absolue de l'air est assurée d'une part par des tubes à ultra-violets fonctionnant en permanence, d'autre part par la pulsion d'air stérile par l'appareil de climatisation maintenant une légère surpression dans les locaux.

L'eau utilisée est recueillie dans des récipients munis d'antiseptiques puissants , ceci pour éviter toute infection ascendante par les conduits d'évacuation de l'immeuble.

Cet ensemble possède tout le matériel lui permettant de fonctionner de façon autonome (salle d'opération, radio-diagnostic, électro-cardiographe nécessaire , ophtalmologie et ORL).

Le personnel subit régulièrement des prélèvements de gorge et du rhinopharynx. Tout porteur de germes pathogènes est éliminé jusqu'à désinfection complète. Chaque malade et chaque chambre subissent un rayonnement ultra-violet d'une heure par jour.

Cet ensemble dont nous venons de décrire le fonctionnement sert évidemment pour tous les malades du service d'hématologie atteints d'une cytopénie sévère secondaire ou primitive mais non infectés.

Les résultats d'ensemble sont résumés au tableau. Sur 20 cures thérapeutiques on compte une rémission complète, 4 rémissions incomplètes, 2 échecs non totaux et 13 échecs totaux.

2 - Analyse des résultats :

Il n'a pas été observé d'effet électif sur tel ou tel symptôme et la sensibilité ou la résistance au produit dépend de la maladie et non de la variété d'expression.

Il faut cependant signaler que sur cinq des effets objectifs observés, 2 malades avaient une infiltration hépatique spécifique, se traduisant chez l'un d'entre eux par une hépatomégalie, un ictère et dans deux cas par des perturbations biologiques caractéristiques.

On a vu régresser sous l'influence de la Rubidomycine l'hépatomégalie l'ictère et les signes biologiques d'infiltration spécifique.

3 - Activité en fonction de l'évolution et des traitements antérieurs

Le produit n'a été efficace en général que pour des malades qui en étaient à leur deuxième ou troisième phase évolutive. La rémission complète a été observée chez un malade qui n'avait eu que la radiothérapie sur des localisations ganglionnaires sus-diaphragmatiques et dont la deuxième phase évolutive traitée par la Rubidomycine, comprenait une splénomégalie et une localisation hépatique, des signes généraux et une augmentation de la vitesse de sédimentation. Les rémissions incomplètes ont été observées

chez des malades qui n'avaient eu que soit aucun traitement antérieur, soit une irradiation ou une chimiothérapie par l'Endoxan. Il est intéressant de signaler que chez un malade le produit a eu une certaine efficacité avec rémission incomplète , alors que les phases évolutives antérieures avaient été traitées par de la Méthyl-hydrazine, de la radiothérapie et de la Vincaléucoblastine.

4 - Durée des rémissions

La rémission complète a duré soixante jours.

En résumé :

Cet essai thérapeutique montre que la Rubidomycine ou Daunomycine a une certaine activité sur la maladie de Hodgkin, mais elle n'a pas la valeur des chimiothérapies essentielles de la maladie telles que la Méthyl-hydrazine, la Vincaléucoblastine, les moutardes d'azote, mais dans les formes résistantes, elle peut donner d'intéressants résultats.

C O N C L U S I O N

D'après la confrontation de l'expérimentation animale et des essais thérapeutiques humains sur les leucémies aiguës et la maladie de Hodgkin, on constate que la Rubidomycine ou Daunomycine présente avec des ordres de grandeur variables les mêmes inconvénients chez l'homme et l'animal à savoir essentiellement :

- l'aplasie médullaire (à laquelle on peut pallier dans une certaine mesure par le placement des malades en atmosphère privée de germes pathogènes)
- l'insuffisance cardiaque aiguë toxique, contre laquelle on reste désarmé au stade actuel des connaissances thérapeutiques.

Du point de vue thérapeutique : il est certain que chez l'animal, la Rubidomycine a une activité incontestable tant sur les tumeurs solides, d'ascitique avec une tolérance plus grande que les autres antibiotiques anti-tumoraux tels que l'actinomycine D et Mitomycine C, plus encore sur la leucémie L12 10 de la souris.

Chez l'homme :

La Rubidomycine administrée seule permet d'induire des rémissions complètes dans un quart des leucémies lymphoblastiques. Son association à la leucocristine et à la delta-cortisone permet de les induire dans 90 % des cas lors d'une première phase évolutive et dans 50 à 60 % des cas lors d'une rechute.

L'investigation approfondie pour la recherche de cellules leucémiques dans le cas de rémission complète classique est négative dans 11 cas sur 13, ce qui implique que la réduction des cellules leucémiques est dans l'état actuel des techniques d'investigations remarquable par rapport à d'autres méthodes d'induction des rémissions en particulier la delta-cortisone seule.

Cette association semble donc recommandable pour être utilisée comme moyen de rémissions.

Pour les leucémies aiguës granulocytaires, l'essai est trop réduit pour en tirer une conclusion valable, mais l'obtention de deux rémissions dont une complète sur trois (rubidomycine en association) est intéressante à souligner puisque l'on connaît la gravité toute particulière de cette affection et la difficulté avec laquelle on obtient des rémissions même partielles.

Dans la maladie de Hodgkin, la Rubidomycine ne peut qu'être un médicament d'appoint vu le faible pourcentage de rémissions obtenues.

ooOoo

TABLEAU I : Toxicité comparée de la Rubidomycine avec l'Actinomycine et la Mytomycine.

Animal	Voie d'administration	DL 50 (mg/kg)		
		Rubidomycine	Actinomycine D	Mitomycine C
Souris	I.V.	20	0,67	5 - 7,5
Souris	I.P.	5	0,76	5,2 - 8,5
Rat	I.V.	13-15	0,46	
Rat	I.P.	8	0,40	1 - 2,5

TABLEAU N° II : Effet de la Daunomycine sur les tumeurs solides

Tumeur	Dose (mg/kg/die) N. des traitements et voie d'administration	Réduction du poids % par rapport aux contrôles	Mortalité dans les lots traités par contrôles
Ehrlich Carcinome	6 x 6 s.c. 3 x 6 s.c.	41,1 12	0/0 0/0
Sarcome 180 " "	2 x 7 I.P. 5 x 8 S.C. 2,5 x 8 S.C.	42,1 68,4 36,5	0/0 0/0 0/0
Sarcome Méthyl colantrène	1 x 10 I.U. 2 x 10 I.U.	22,6 67,6	1/0 1/0
Wolkerosa	1 x 8 I.U. 1,25 x 8 I.U. 2 x 8 I.U.	30,8 36 65,3	0/0 0/0 1/0
Myélome " " "	2 x 5 I.V. 1,25 x 8 I.U. 2,5 x 8 I.U. 4 x 4 I.U.	70,8 37,2 82,6 85,2	1/2 0/2 3/2 1/1

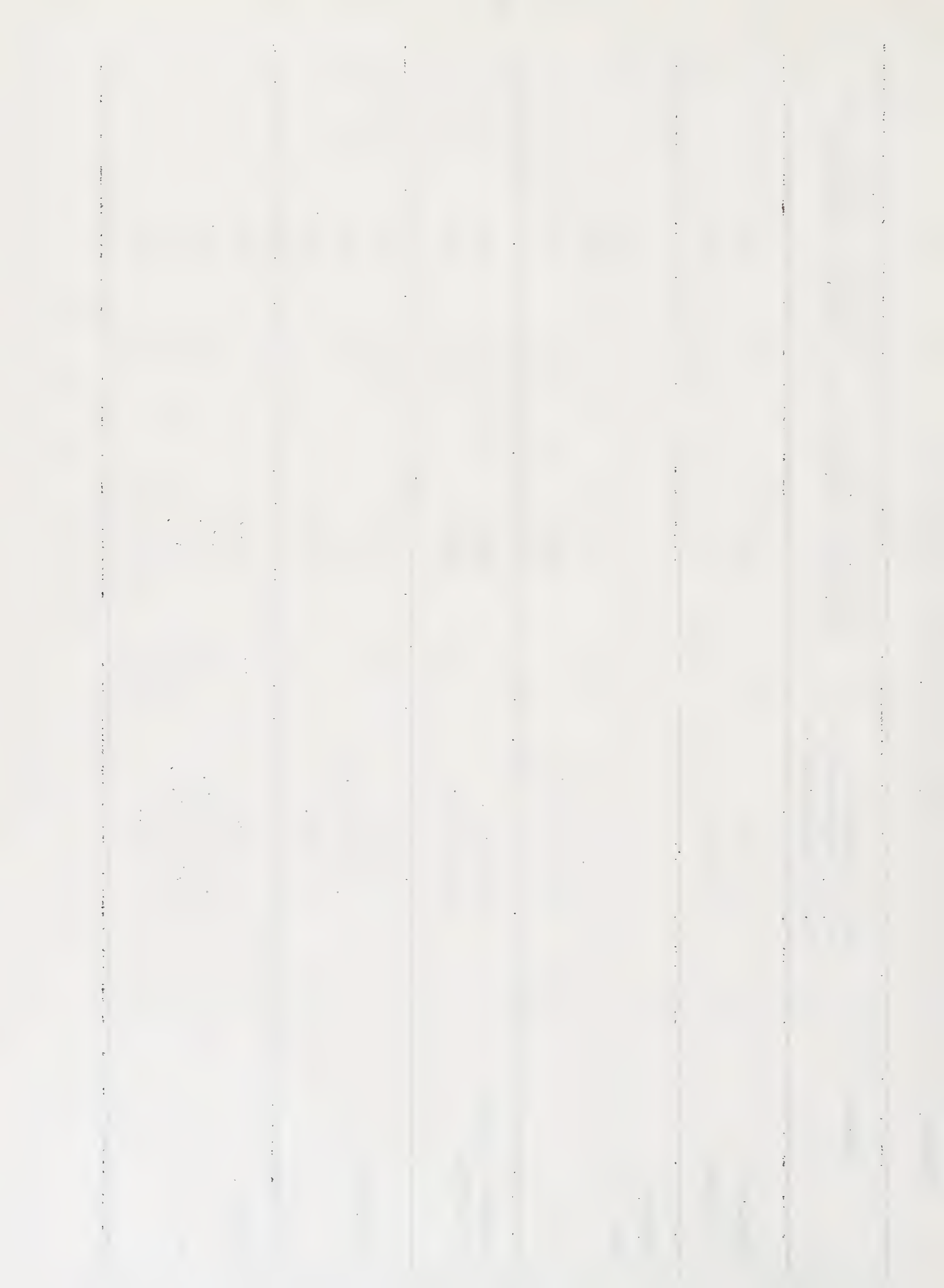


TABLEAU III : Effet de la Rubidomycine sur les tumeurs ascitiques

Tumeur	Dose mg/kg/die	Action sur le poids de la tumeur	Rapport de la survie moyenne - traités/contrôles
Ehrlich	2,25	++	1,8
"	1,75	++	2,6
"	1,25	++	1,9
Sarcome I80	2	++	3,3
Hépatome A H I 30	2 1	+++ +++	> 7,5 > 7,5
Walkerca	2 1	+++ +++	5 > 6,2
Myélome "	2 1	+ +	1,7 1,5

+ = inhibition (volume de l'ascite jusqu'à $\frac{1}{4}$ de celui des contrôles)

++ = inhibition importante (seulement quelques traces d'ascite)

+++ = disparition complète de l'ascite

TABEAU N° IV : Résultats de la Rubidomycine seule dans la leucémie L 12 10 de la souris comparés à ceux du Méthotrexate

N° de l'expérience	jour du début du traitement	Dose Journalière	Rubidomycine	Méthotrexate	Témoins
1	6	14	12,5	17,5	8
2	7	14	12,5	19	10
3	6	8,4	14	26,5	9
4	6	8,4	14	21	10,5

TABEAU N° V : Répartition des malades traités par la Rubidomycine seule ou en association dans les leucémies aiguës et la maladie de Hodgkin.

Diagnostic	Traitement	Age	Sexe féminin	Sexe masculin	Total
Maladie de Hodgkin	Rubidomycine ou Daunomycine seule	15 à 45 ans	5	15	20
Leucémie aiguë lymphoblastique	Rubidomycine ou Daunomycine seule	4 à 20 ans	3	5	8
Leucémie aiguë granulocytaire	Rubidomycine seule	4 à 58 ans	1	4	5
Leucémie aiguë lymphoblastique	Rubidomycine + Delta-I-cortisone + Leurocristine	15 à 62 ans	5	20	25
Leucémie aiguë granulocytaire	Rubidomycine + Méthyl GAG	9 à 72 ans	3	0	3
TOTAL			17	44	61

TABLEAU VI : Incidents et accidents dus à la Rubidomycine

	Rubidomycine seule	Rubidomycine associée à la Leuocristine et à la delta- cortisone
Troubles digestifs	Fréquents	Fréquents
Aplasie taux GB 1000/mm ³	Fréquents (8 fois sur 13 cures)	Très fréquents (18 fois sur 21 cures)
Insuffisance cardiaque	1 fois sur 13 cures	2 fois sur 21 cures (1 mort subite)

TABLEAU VII : Résultats enregistrés dans la leucémie aiguë lymphoblastique par la Rubidomycine seule

PHASE EVOLUTIVE N°	R E M I S S I O N S			E C H E C S	
	Apparemment complètes	Incomplètes	Non totaux	Totaux	
1	-	-	-	-	
2	2+	1++	-	3	
3	-	-	-	2	
Total	2	1	0	5	

27

+ traitements antérieurs : 1 - delta-l-cortisone + méthotrexate + 6-mercaptopurine + cyclophosphamide

2 - Delta-l-cortisone + Leurocristine + Méthotrexate

++ Traitements antérieurs : Delta-l-cortisone + Méthotrexate + 6-mercaptopurine



TABLEAU VIII : Résultats de la rubidomycine seule dans les leucémies aiguës granulocytaires

Phase évolutive N°	R E M I S S I O N S			E C H E C S	
	Apparement complètes	Incomplètes	Non totaux		Totaux
1	-	-	-		4
2	-	-	1		-
Total	0	0	4		4

TABEAU N° IX : Résultats enregistrés dans la leucémie aiguë lymphoblastique par la rubidomycine associée à la Leurocristine et à la delta-1-cortisone.

PHASE D'EVOLUTION N°	R E M I S S I O N S			E C H E C S	
	Apparemment complètes	Incomplètes	non totaux	Totaux	
1	9	-	-	1	
2	2	2+	-	3	
3	1++	-	-	1	
Total leucémies aiguës primitives	12	2	-	5	
Syndrome pour leucé- mie aiguë au cours d'un lymphosarcome	1	1	-	4	
Total	13	3	0	9	

+ traitement antérieur : 1 - Delta-1-cortisone + Leurocristine + Rubidomycine

2 - Delta-1-cortisone + leurocristine + Méthotrexate + 6-mercaptopurine + Cyclophosphamide

++ traitement antérieur : Delta-1-cortisone + méthotrexate + 6 mercaptopurine + cyclophosphamide + rubidomycine + Leurocristine.

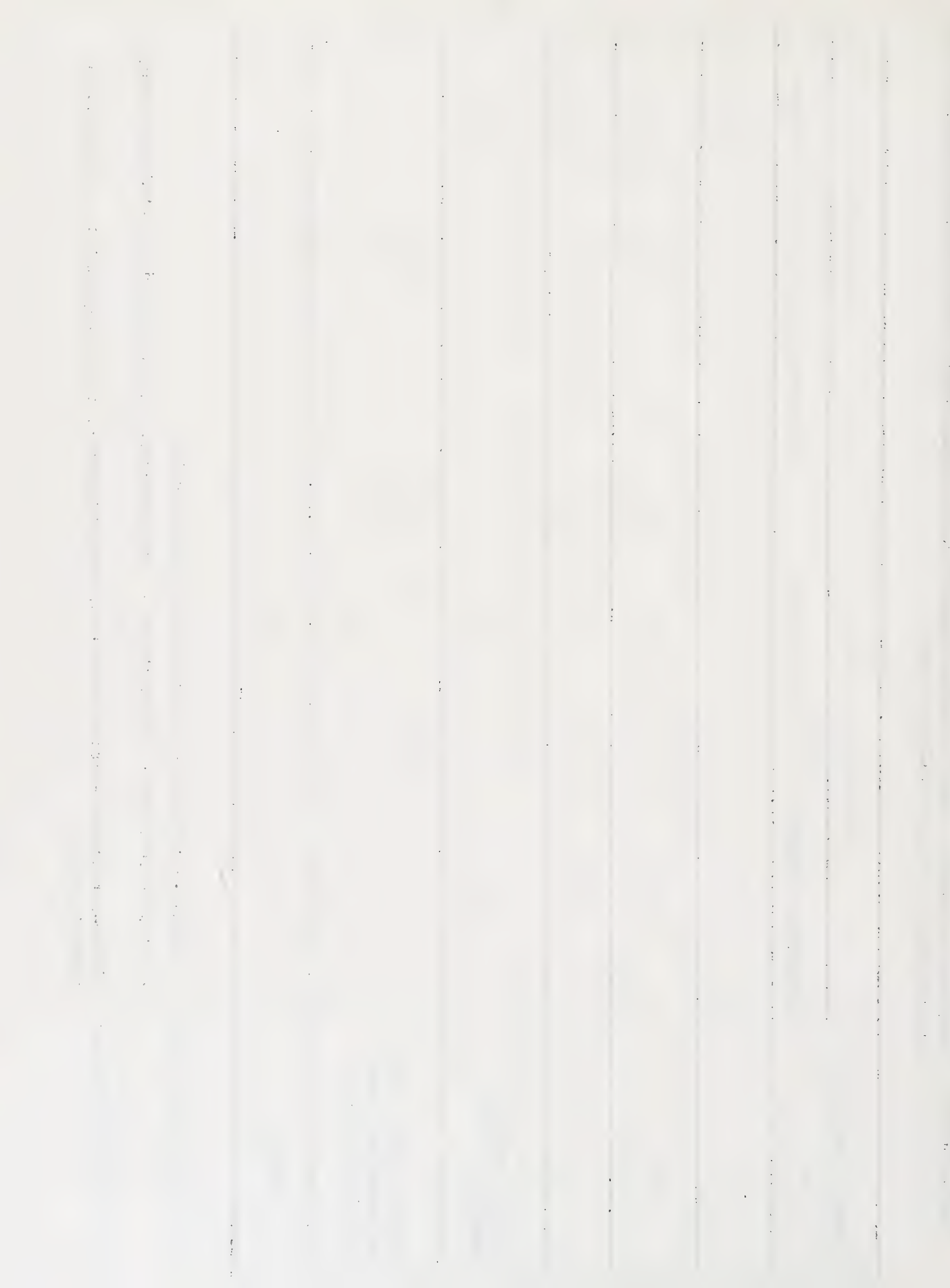


TABLEAU N° X : Résultats de l'investigation approfondie au cours de la classique rémission complète des leucémies aiguës lymphoblastiques

	Rémissions complètes classiques induites par :		
	Delta-1-cortisone	Rubidomycine seule	Rubidomycine + Leurocristine et Delta-1-cortisone
Nombre d'investigations approfondies positives	6	1	2
Nombre d'investigations approfondies négatives	25	1	11
Total	31	2	13

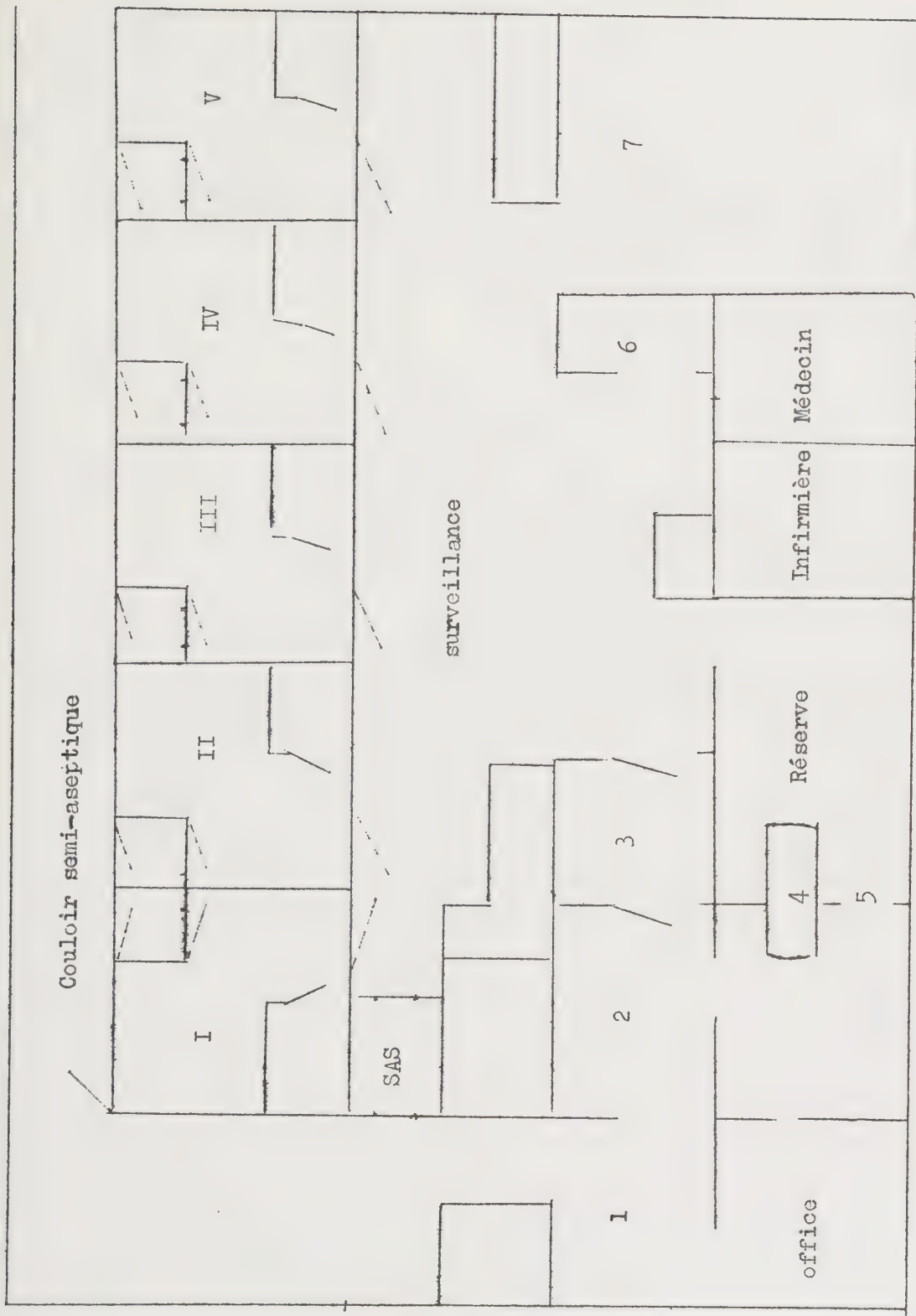
TABLEAU XI : Résultats de la rubidomycine associée à la méthyl-glyoxal bis (Guanylhidrazone) dans les leucémies aiguës granulocytaires

Phase dévolution N°	R E M I S S I O N S			E C H E C S	
	Apparemment complètes	Incomplètes	Non totaux	Totaux	
1	1	-	-	1	
2	-	-	-	-	
3	-	1	-	-	
Total	1	1	-	1	

TABLEAU XII : Résultat du traitement de la maladie de Hodgkin par la Rubidomycine

Phase évolutive N°	R E M I S S I O N S			E C H E C S	
	Apparement complètes	Incomplètes	Non totaux	Totaux	
1	-	1	-	1	
2	1	-	-	3	
3	-	1	2	3	
4	-	1	-	2	
5	-	1	-	3	
6	-	-	-	1	





Disposition du bloc exempt de germes pathogènes de l'Institut de Cancérologie et d'Immunogénétique de Villejuif

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

G. MATHE

G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

ARCAMONE F.-

La constitution chimique de la Daunomycine
Colloque International sur la Rubidomycine et la Daunomycine.
Paris, 11 mars 1967, (sous presse)

DI MARCO A., SILVESTRINI.-

The mechanism of antimitotic activity of daunomycin.
Second Internat. Symposium for Cellular Chemistry , Ohtsu, Japan
october 1966 (in press).

DORIGOTTI L.-

Studio al microscopio elettronico delle modificazioni indotte dalla
Daunomicina sulle cellule Hela.
Tumori, 1964, 50; 117-135.

DUBOST M., GANTER P., MARAL R., NINET L., PINNERT S., PREUD'HOMME J. et
WERNER G.H.-

Un nouvel antibiotique à propriétés cytostatiques : la Rubidomycine
C.R. Acad. Sci. , 1963, 257, 1813.

HAYAT Bichi

Thèse 1966, Les essais expérimentaux et cliniques en chimiothérapie
anti-cancéreuse.

JACQUILLAT C., BOIRON M., WEIL M., TANZER J., NAJEAN Y. et BERNARD J.-

Rubidomycin. A new agent active in the treatment of acute lymphoblastic leukaemia
Lancet, 1966, 11 , 27.

MARAL L.-

Pharmacologie, toxicité et étude expérimentale de la Rubidomycine.
Coll. Intern. sur la Rubidomycine et Daunomycine Paris 1967

MATHE G. et FORESTIER P.-

Un outil moderne de la recherche médicale française, l'Institut de Cancérologie et d'Immunogénétique. Intrication de la recherche expérimentale et clinique. Conditionnement hyposeptique des animaux et des humains.
Techn. Hosp. , 1965; 20, 47.

MATHE G., HAYAT M., SCHNEIDER M., AMIEL J.L., SCHWARZENBERG L., CATTAN A. et SCHLUMBERGER J.R.-

Etude par le test au BCG de l'effet des chimiothérapies anti-cancéreuses sur les défenses immunitaires.
Brit. Med. J. 1967, sous presse.

MATHE G., SCHWARZENBERG L., AMIEL J.L., SCHNEIDER M., CATTAN A. et SCHLUMBERGER J.R.-

Curability of leukaemia : some recent approaches.
Symp. on : "Perspectives in leukaemia", New Orleans, 1966,
Cancer Res., sous presse

MATHE G., SCHWARZENBERG L., MERY A.M., CATTAN A., SCHNEIDER M., AMIEL J.L., SCHLUMBERGER J.R., POISSON J. et WAJCNER G.-

An extensive histological survey of patients with acute leukaemia in complete remission.
Brit. Med. J., 1966, I , 640.

MATHE G., SCHWARZENBERG L., SCHNEIDER M., AMIEL J.L., CATTAN A., SCHLUMBERGER JR et FLAISLER A.-

Chimiothérapie anticancéreuse intensive ; chambres exemptes de germes pathogènes, et greffe de moelle osseuse autologue.
Presse Méd. , 1966, 74, 2915.

III

PREUD'HOMME J.-

Origine et isolement de la Rubidomycine et Daunomycine.
Coll. Intern. sur la Rubidomycine et Daunomycine. Paris , 1967

SILVESTRINI R., GAETANI M.-

Azione delle Daunomicina sul metabolismo nucleico del tumore
ascite di Ehrlich
Tumori, 1963, 49, 389-93.

SIMARD R., BERNHARD W.-

Le phénomène de la anti-métabolites spécificite d'action de certains
Int. J. Cancer 1966, 1, 463-479.

STENBERG S.S., PHILIPS F.S.-

Biphasie intoxication and nephrotic syndrome in rats given
daunomycin.
Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 1967, 8 , 64 (abs 252).

COLLOT Pascal

Thèse 1967
La chimiothérapie multiple des hématosarcomes

TAN C., TASAKA H. et DI MARCO A. -

Clinical studies of Daunomycin.
Proc. Amer. Ass. Cancer Res. , 1965, 6, 64.

VENDETTI M., ABBOTT J., DI MARCO A., GOLDIN A.-

Effectiveness of Daunomycin (NSC 82151) against experimental tumors
Cancer Chemotherapy Reports 1966, 50, 659-665



EDITIONS

40 R. Pascal

PARIS 13°

TELEPHONE

535: 18--93

535: 18-62